

51

Int. Cl. 2:

B01J 23/08

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 J 3/06

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 27 25 924 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 25 924

21

Aktenzeichen: P 27 25 924.1-41

22

Anmeldetag: 8. 6. 77

43

Offenlegungstag: 21. 12. 78

30

Unionspriorität:

22 33 31

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen aus niedrigschmelzenden Substanzen

71

Anmelder: HOBEG Hochtemperaturreaktor-Brennelement GmbH, 6450 Hanau

72

Erfinder: Kadner, Martin, Dipl.-Chem., 6457 Maintal;
Huschka, Hans, Dipl.-Chem. Dr.;
Hackstein, Karl-Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.;
Spener, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 6450 Hanau

55

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-AS 11 57 202

AT 3 35 411

=FR 12 96 788

=FR 22 59 640

=US 31 23 855

=GB 14 54 884

DE-OS 27 11 761

=US 39 75 472

DE-OS 20 24 346

US 38 36 611

DE-OS 19 18 685

US 29 68 833

=AT 2 94 022

US 29 21 335

=CH 5 28 299

DD-Z: Chem. Techn., Bd. 21, (1969), S. 461-467

DE 27 25 924 A 1

2725924

HOBEG

Hochtemperaturreaktor-Brennelement GmbH

6450 Hanau 11

Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen aus niedrigschmelzenden Substanzen

PATENTANSPRÜCHE

- ① Verfahren zur Herstellung von kugelförmigen Teilchen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 2500 μm in einem engen Kornspektrum aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt niedriger als 120°C , gegebenenfalls mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen, durch Ausfliessenlassen der durch Vibrationen hoher Frequenz in Schwingung versetzten geschmolzenen Substanzen aus einer Düse unter Aufteilung des Strahles in diskrete Tröpfchen definierter Grösse, die nach Ausbildung der Kugelform im freien Fall erstarren, dadurch gekennzeichnet, dass die Differenz zwischen der Düsenaustrittstemperatur des Strahls und der Temperatur des die Tropfen umgebenden Mediums sowie die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen so eingestellt wird, dass die Tropfen vor der beginnenden Erstarrung eine ideale Kugelgestalt erlangen, und die Erstarrung und Verfestigung der kugelförmigen Teilchen anschliessend mit hoher Geschwindigkeit erfolgt.

- 2 -

809851/0152

ORIGINAL INSPECTED

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperaturdifferenz zwischen Düsenaustrittstemperatur der Schmelze und umgebenden Medium zwischen 10° und 100°C und die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen 0,5 bis 5°C/cm beträgt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der an der Düse austretende Strahl und die entstehenden Tropfen von einem Gasstrom umströmt werden, dessen Temperatur oberhalb der Raumtemperatur liegt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Temperaturgradient der Tropfen- und Teilchen-Fallstrecke durch Heizung oder Kühlung der umgebenden Behälterwand gesteuert wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein Gasstrom senkrecht oder parallel zu dem gebildeten Tropfenstrom geführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass für das mit der Schmelze in Berührung stehende und die Tropfen umgebende Medium ein Inertgas verwendet wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für die Herstellung von Teilchen von 1200 μ m und grösserem Durchmesser Frequenzbereiche von 200 - 400 Hz und bei Teilchen von 500 μ m und kleiner Durchmesser-Frequenzen von 1800 bis 2500 Hz eingestellt werden.

- 3 -

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung von Schmelzen mit darin dispergierten Wirkstoffen die Schmelze vor Eintritt in die Düse intensiv gerührt wird, wobei die maximale Korngrösse des dispergierten Wirkstoffes kleiner als ein Drittel des Düsendurchmessers sein muss.

- 4 -

809851/0152

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von kugelförmigen Teilchen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 2500 μm , vorzugsweise 250 bis 2000 μm , aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt niedriger als 120°C , mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen durch Ausfliessenlassen dieser Substanzen im schmelzflüssigen Zustand aus vibrierenden Düsen und Erstarrenlassen im freien Fall. Diese kugeligen Teilchen finden vorzugsweise Anwendung zur Herstellung von Medikamenten mit verzögerter Abgabe des Wirkstoffes an den Organismus.

Von der pharmazeutischen Industrie werden kleine kugelförmige Teilchen, vielfach Pellets oder Pillen genannt, zur Einbringung medizinischer Wirkstoffe in den menschlichen oder tierischen Körper hergestellt. Diese Teilchen bestehen in ihrer Hauptmenge aus sogenannten Trägersubstanzen und enthalten die Wirkstoffe in gelöster oder suspendierter Form. Vielfach werden diese Teilchen mit dünnen Schichten definierter Dicke umhüllt und dann z.B. in Kapseln zusammengefasst. Während die Kapselwände und die Hüllschichten sich beim Einbringen in den Organismus auflösen, sind die Trägersubstanzen im allgemeinen schwer- oder unlöslich und setzen im Organismus in definierter Geschwindigkeit die Wirkstoffe frei. Diese Freisetzungsgeschwindigkeit ist abhängig von den Eigenschaften der Trägersubstanz und der Grösse und Oberfläche der Teilchen.

Um eine gleichmässige Abgabe dieser Wirkstoffe im Organismus zu erreichen, müssen diese Eigenschaften von Teilchen zu Teilchen möglichst gleichbleibend sein und die Grössenverteilung der Teilchen muss sich in sehr engen Grenzen halten und von Charge zu Charge konstant bleiben.

- 5 -

Zur Herstellung solcher Teilchen aus Trägersubstanz und Wirkstoff sind Granulationsverfahren bekannt, bei denen aus einem Pulver, eventuell unter Zugabe von Bindemitteln, in Dragiertrommeln, auf rotierenden oder schwingenden Scheiben die Teilchen aufgebaut werden. Nachteilig bei dieser Verfahrensweise ist die unterschiedliche und schwankende Granulationsfähigkeit der Pulver, die grosse Streuung der Eigenschaften, wie Dichte, Porosität und Oberflächenqualität, von Teilchen zu Teilchen, und die breite Streuung der Teilchengrösse des Granulats, die für den genannten Verwendungszweck zu hoch ist und nach Siebung eine unvertretbar kleine Ausbeute ergibt. Ausserdem garantiert eine trockene Mischung der Pulver von Trägersubstanz und Wirkstoff nicht eine gleichmässige Verteilung des Wirkstoffes im Träger.

Ein zweites Verfahren zur Teilchenherstellung ist die Sprühtrocknung, bei der eine Lösung oder Suspension über Düsen in einen beheizten Raum versprüht wird. Bei diesem Verfahren ist das Durchmesserpektrum der Teilchen jedoch noch breiter als bei der Granulation und die Eigenschaftsschwankungen sind ebenfalls grösser. Diese Nachteile bleiben auch erhalten, wenn man versucht, eine Schmelze oder Schmelzsuspension in einen gekühlten Raum zu versprühen.

Weiterhin ist bekannt, eine Schmelze aus einer Düse austropfen oder ausfliessen zu lassen, wobei im letzteren Fall unter definierten Bedingungen der Strahl zu Tropfen aufreisst. Dabei können aber nur kleine Durchsätze erzielt werden, so dass auch dieses Verfahren aus Wirtschaftlichkeitsgründen für eine industrielle Anwendung im allgemeinen ausscheidet.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen mit einem Durchmesser zwischen

809851/0152

- 6 -

- 6 -

50 und 2500 μ m aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt unterhalb 150°C, mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen zu finden, das eine gleichmässige Teilchengrösse und gleichbleibende Eigenschaften der Teilchen gewährleistet, mit guter Verteilung des Wirkstoffes in der Trägersubstanz und grossen Durchsätzen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die unter Vibration hoher Frequenz in Schwingung versetzten geschmolzenen Substanzen durch eine Düse fliessen und der Strahl sich in diskrete Tröpfchen definierter Grösse aufteilt, die nach Ausbildung der Kugelform im freien Fall erstarren, wobei erfindungsgemäss die Differenz zwischen der Düsenaustrittstemperatur des Strahls und der Temperatur des die Tropfen umgebenden Mediums sowie die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen so eingestellt wird, dass die Tropfen vor der beginnenden Erstarrung eine ideale Kugelgestalt erlangen, und die Erstarrung und Verfestigung der kugelförmigen Teilchen anschliessend mit hoher Geschwindigkeit erfolgt.

Bewährt haben sich bei dem erfindungsgemässen Verfahren Temperaturdifferenzen von 10 bis 100°C zwischen der Düsenaustrittstemperatur der Schmelze und dem die Tropfen umgebenden Medium, wobei die Abkühlgeschwindigkeit zwischen 0,5 und 5°C/cm liegen sollte. Die Grösse der Erstarrungsgeschwindigkeit ist nicht kritisch, nur muss gewährleistet sein, dass die erstarrten Teilchen nach Durchfallen der Erstarrungsstrecke, die beispielsweise bis zu 10 m betragen kann, soweit verfestigt sind, dass beim Aufprall auf den Sammelbehälterboden keine Deformationen mehr auftreten können.

Zur Herstellung der Teilchen wird zunächst der feinkörnige, im allgemeinen feingemahlene Wirkstoff in der aufgeschmolzenen Trägersubstanz gelöst oder dispergiert. Als Wirkstoffe kommen die ver-

- 7 -

809851/0152

schiedenen, beispielsweise über den Magen-Darmtrakt dem Organismus zugeführten, pharmazeutischen Wirkstoffe in Anwendung. Als Trägersubstanzen dienen vor allem wachs- und fettartige Substanzen, die sich beispielsweise im Magen-Darmtrakt nicht oder nur sehr langsam auflösen, so dass die Teilchen im Organismus als Wirkstoff-Deposit wirksam sind. Verwendet werden im allgemeinen Trägerstoffe mit Schmelzpunkten bzw. Erweichungs- und Schmelzintervallen zwischen etwa 50 und 120°C, vorzugsweise unterhalb von 90°C, wie beispielsweise Fette, Fettalkohole, Paraffinwachse und andere wachsartige Substanzen, und zwar sowohl Naturstoffe als auch synthetische Stoffe.

Die Schmelze der Trägersubstanz mit dem darin aufgelösten oder suspendiertem Wirkstoff wird in einem thermostatisierten, mit einer Düse verbundenen Vorratsbehälter auf einer bestimmten Temperatur gehalten. Die Düsenaustrittstemperatur der Schmelze ist von entscheidender Bedeutung für die Durchführung des Prozesses. Die Düsenaustrittstemperatur muss je nach Höhe des Schmelzpunktes, Teilchengrösse und Anteil an suspendiertem Wirkstoff etwa 10 bis 70°C über dem Schmelzpunkt der Trägersubstanz liegen, damit die Viskosität der Schmelze mit dem darin enthaltenen suspendierten Wirkstoff beim Aufreissen des Strahls der Schmelze und im Moment der Ausbildung der kugelförmigen Tropfen genügend niedrig ist, um die zur Kugelbildung notwendigen Oberflächenkräfte wirksam werden zu lassen. Um eine möglichst ideale Kugelform zu erhalten, muss die Schmelze bei der Düsenaustrittstemperatur möglichst eine Viskosität von weniger als 60 cP, vorzugsweise von etwa 10 - 20 cP (entsprechend 0,1 - 0,2 g/cm sec) besitzen. Die Düsenaustrittstemperatur ist an sich nur dadurch nach oben begrenzt, dass verschiedene Wirkstoffe und Trägersubstanzen sich bei höheren Temperaturen zersetzen. Je nach Trägersubstanz, Teilchengrösse und Anteil an suspendiertem Wirkstoff liegt die Düsenaustrittstemperatur bei dem erfindungsgemässen Verfahren zwischen 40 und 150°C.

Um eine gleichmässige Strömung der Schmelze durch die Düsen und eine gleichmässige Tropfenbildung aus dem austretenden Strahl zu erhalten, sollte die Strömungsgeschwindigkeit möglichst konstant gehalten werden und bei Teilchengrössen von 50 bis 2500 μm im Bereich von 1 bis 100 cm/sec liegen. Dies wird dadurch erreicht, dass die Schmelze bei konstanter Temperatur unter konstantem Druck durch die Düse gepresst wird. Der Schmelzen-Vorratsbehälter wird daher vorteilhafterweise temperiert und mit einem festen Gasdruck beaufschlagt. Vorzugsweise werden Drücke zwischen 0,1 und 1 bar Überdruck angewendet.

Dem aus der Düse austretenden Strahl wird eine konstante harmonische Schwingung mit einer Frequenz von mindestens 50 Hz aufgeprägt, die den Strahl in die gleiche Zahl von Teilchen pro Sekunde aufreisst. Die Grösse der sich bildenden Teilchen hängt ab von der Frequenz und der gewählten Volumengeschwindigkeit der ausfliessenden Schmelze. Der Düsendurchmesser, aus dem sich der Strahldurchmesser ergibt, muss an die geforderte Teilchengrösse angepasst sein, um eine gute Tropfenbildung zu erreichen.

In dem Zeitintervall zwischen dem Austritt der Schmelze aus der Düse und der Ausbildung der Tropfen in exakter Kugelform erfolgt ein Wärmeaustausch an das umgebende Medium und damit eine Abkühlung. Die Fallstrecke in diesem Zeitintervall beträgt normalerweise zwischen 2 und 30 cm, wobei die Abkühlgeschwindigkeit vorteilhafterweise zwischen 0,5 und 5°C pro cm liegt.

Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, insbesondere bei Anwendung von Trägersubstanzen mit hohem Schmelzpunkt, den an der Düse austretenden Strahl und die entstehenden Tropfen mit einem Gasstrom, dessen Temperatur über der Raumtemperatur liegt, zu umströmen, um die Abkühlgeschwindigkeit zu verringern. Die Abkühlgeschwindigkeit sollte immer unter einem Wert von etwa

5 Grad/cm Fallstrecke liegen, um eine gute Kugelform zu erhalten. Das gasförmige Medium, das den aus der Düse austretenden Strahl umgibt, kann durch einen diesen Teil der Fallstrecke umgebenden Heizmantel erwärmt werden. Durch Konvektion tritt eine Gasströmung auf, die den Wärmeübergang verbessert. Von besonderem Vorteil ist die Anwendung eines vorgewärmten Gasstromes, der beispielsweise mit einer Ringdüse eingeführt wird.

Während bis zum Augenblick der Ausbildung der Kugelform die Schmelzsubstanz eine ausreichend niedrige Viskosität besitzen muss, muss der sich anschliessende Erstarrungsvorgang möglichst rasch eingeleitet und abgeschlossen werden, damit diese Kugelform bei der Erstarrung erhalten bleibt. Während des Erstarrungsvorgangs wird der Tropfen zunächst bis zur Erstarrungstemperatur abgekühlt, anschliessend wird die Schmelzwärme abgeführt, bis der Tropfen vollständig erstarrt ist. Der erstarrte, kugelförmige Tropfen wird dann am Ende der Fallstrecke aufgefangen, wenn er eine ausreichende Festigkeit besitzt, damit eine Deformation beim Aufprall ausgeschlossen ist. Hierfür ist es bei vielen Trägersubstanzen erforderlich, die Teilchen im unteren Teil der Fallstrecke um 10 bis 30°C unter die Erstarrungstemperatur abzukühlen, wobei die Erstarrungstemperatur bei vielen Fetten und Wachsen etwa 10 bis 20°C unter der Schmelztemperatur liegt.

Für die erfindungsgemässe Durchführung des Erstarrungsvorgangs sind Fallstrecken von mindestens etwa 1 m erforderlich. Bei Teilchen mit grossem Durchmesser ist eine besonders grosse Wärmemenge abzuführen, wozu eine entsprechend lange Fallstrecke erforderlich ist. Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, den Temperaturgradient im unteren Teil der Fallstrecke durch Kühlung der umgebenden Behälterwand zu steuern und dadurch die Fall-

- 10 -

strecke zu verkürzen. Vorteilhaft ist eine Kühlung der Behälterwand entlang der Fallstrecke auf + 10 bis -20°C. Weiterhin ist es von besonderem Vorteil, den Auffangbehälter am unteren Ende der Fallstrecke auf etwa -30°C zu kühlen, um bei Teilchen mit niedrigem Schmelzpunkt ein Zusammenbacken oder Verkleben zu vermeiden.

Es wurde weiterhin gefunden, dass durch einen Gasstrom, der parallel von oben oder senkrecht zu dem gebildeten Tropfenstrom einwirkt, ein Berühren und damit Zusammenfliessen bzw. -kleben der noch flüssigen bzw. weichen Teilchen verhindert wird, da durch diesen Gasstrom der Abstand zwischen den Tropfen vergrößert wird. Durch diese Beaufschlagung mit einem Gasstrom von oben erhält man ausserdem den Vorteil, dass die Relativgeschwindigkeit zwischen den Tropfen und der umgebenden Luft verringert und damit die Luftreibung verkleinert wird, so dass die Ausbildung runder Teilchen beim Abkühlvorgang leichter vor sich geht. Es hat sich gezeigt, dass beispielsweise bei Verwendung einer Ringspalt Düse von 10 mm Durchmesser und 0,1 mm Spaltweite mit einer Gasströmung von 3 l/min durch den parallel geführten Gasstrahl eine geeignete Abstandsvergrößerung erzielt wird, so dass eine enge Korngrößenverteilung der entstehenden Teilchen erreicht wird. In ähnlicher Weise wird durch einen seitlich auf die Tropfenkette einwirkenden Gasstrom von beispielsweise etwa 2 l/min bei einer Düse mit 1,5 mm Bohrung im Abstand von 15 cm ebenfalls eine geeignete Abstandsvergrößerung der Tropfen erreicht. Vorzugsweise wird der parallel oder senkrecht im unteren Teil der Fallstrecke einwirkende Gasstrom durch ein gekühltes Gas gebildet. Dadurch wird zusätzlich der Erstarrungsprozess beschleunigt.

- 11 -

809851/0152

Von besonderem Vorteil, insbesondere bei Verwendung von Träger-substanzen mit hohem Schmelzpunkt, ist es, wenn für das mit der Schmelze in Berührung stehende Medium und für das den Strahl und die Tropfen umgebende Medium sowie für die gegebenenfalls in der Fallstrecke angewendeten Gasströme Inertgase, vorzugsweise Stickstoff oder Argon, verwendet werden.

Zur Vergrösserung des Durchsatzes können mehrere Düsen parallel geschaltet werden. Vorzugsweise wird dabei zur Erzielung einer besonders gleichmässigen Kugelform und Teilchengrösse jede Düse einzeln von einem Vorratsbehälter gespeist.

Mit dem erfindungsgemässen Verfahren lässt sich eine Vergrösserung des Durchsatzes durch Anwendung hoher Frequenzen und entsprechend hoher Volumengeschwindigkeiten erreichen. Vorzugsweise werden für grosse Durchsätze bei Teilchen von 1200 μm und grösserem Durchmesser Frequenzbereiche von 200 bis 400 Hz und bei Teilchen von 500 μm und kleineren Durchmessern Frequenzen von 1800 bis 2500 Hz eingestellt. Beispielsweise kann mit einer Frequenz von 400 Hz bei einem Teilchendurchmesser von 1200 μm ein Durchsatz von mehr als 1 kg/h erzielt werden, mit einer Frequenz von 2100 Hz bei einem Teilchendurchmesser von 300 μm ein Durchsatz von etwa 100 g/h.

Es ist für bestimmte Anwendungen vorteilhaft, wenn der Wirkstoff in der Trägersubstanz sehr homogen verteilt ist. Hierfür ist es von Vorteil, wenn eine Trägersubstanz verwendet wird, in der der Wirkstoff löslich ist. Der Wirkstoff wird in diesem Fall in der Schmelze aufgelöst.

Falls eine Löslichkeit nicht vorhanden ist, muss der Wirkstoff sehr fein verteilt in der Schmelze suspendiert werden.

Erfindungsgemäss wird eine gleichmässige Verteilung dadurch erreicht, dass zunächst der feingemahlene Wirkstoff in der Schmelze, gegebenenfalls bei etwas erhöhter Temperatur, mit einem Intensivrührer gleichmässig verteilt wird und die so erzeugte Schmelzsuspension in dem beheizten Vorratsbehälter über der Düse weiterhin gerührt wird, um ein Absetzen der Suspension und dadurch ein Verstopfen der Düse zu verhindern.

Von besonderem Vorteil ist es, wenn der maximale Korndurchmesser des suspendierten Wirkstoffes kleiner als ein Drittel des Düsendurchmessers ist, z.B. wenn bei einem Düsendurchmesser von 190 μm der Korndurchmesser des Wirkstoffs kleiner als etwa 60 μm ist.

Es ist auch möglich, Teilchen von etwa 50 μm Grösse herzustellen, wenn die Frequenz mehr als 10 000 Hz beträgt.

Anhand der folgenden Beispiele wird das erfindungsgemässe Verfahren näher erläutert:

Beispiel 1

Ein Cetostearylalkohol, ein wachsartiges Gemisch aus höheren Alkoholen mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C, wurde in einem beheizten, doppelwandigen Druckbehälter geschmolzen und auf 80°C temperiert. Mittels Pressluft wurde diese Schmelze bei 0,2 bar Überdruck durch einen am Behälterboden befestigten, wärmebeständigen Kunststoffschlauch von 1 mm lichter Weite zu einer beheizten, auf 80°C temperierten Düse am Schlauchende gefördert, aus der sie als Flüssigkeitsstrahl mit einer Viskosität von 5 cP vertikal herausfloss. Zwischen Druckbehälter und Düse, die in

diesem Beispiel einen Durchmesser von $190\text{ }\mu\text{m}$ hatte, wurde der Schlauch durch ein elektromagnetisches Vibratorsystem in 2100 Schwingungen pro Sekunde versetzt, die sich auf den Flüssigkeitsstrom im Schlauch übertrugen. Durch diese Erregung wurde der ausfliessende Strahl unter dem Einfluss der Oberflächenspannung in 2100 Tropfen je Sekunde von gleicher Grösse zerteilt. Die flüssigen diskreten Tropfen fielen zuerst durch eine 10 cm lange Luftstrecke und anschliessend durch eine mit Pressluft beaufschlagte Luftstrahldüse, die als Ringspaltdüse in Form eines Hohlzylinders ausgebildet war, in der die Tropfen durch den Gasstrom in vertikaler Richtung beschleunigt wurden.

Während des Fallens erstarrten die Tropfen bei Raumtemperatur in einer 2 m langen Luftstrecke und wurden als feste kugelförmige Teilchen in einem Behälter gesammelt.

Der Durchfluss der Schmelze durch die Düse betrug $2,02\text{ g/min}$, entsprechend $2,49\text{ ml/min}$. Daraus errechnet sich ein Kugeldurchmesser von $336\text{ }\mu\text{m}$.

Eine Probe von 1993 Teilchen aus einer Menge von 165 g wurde vermessen, und aus den Messwerten wurden der mittlere Durchmesser und die Standardabweichung berechnet.

Teilchengrössenbereich (μm)	Mittlerer Durchmesser (μm)	Standardabweichung (μm) (%)
180 - 540	336	35,8 10.7

Im Teilchengrößenbereich von 291 bis 380 μm ergab sich aus der Messung eine Ausbeute von 90 %.

Beispiel 2

Als Trägersubstanz für Phenylpropanolaminhydrochlorid als pharmazeutischen Wirkstoff wurde ein wachsartiges Gemisch aus höheren Alkoholen mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C verwendet. Mit Hilfe einer Kolloidmühle wurden 10 Gew.% des feingemahlenden, in der Trägersubstanz unlöslichen Wirkstoffpulvers bei 70°C in der Schmelze 10 min lang suspendiert. Diese homogene Schmelzsuspension wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise zu kugelförmigen Teilchen verarbeitet. Die Schmelzsuspension wurde in den Druckbehälter umgefüllt und mittels Schneckenrührer mit 250 Umdrehungen/min während des ganzen Versuches bei 60°C gerührt, wodurch das Sedimentieren des dispergierten Feststoffes verhindert wurde. Die Viskosität bei 80°C betrug 19 cP. Der Durchfluss durch eine Düse vom Durchmesser 600 μm wurde bei der Frequenz von 400 Hz auf 12,6 g/min einreguliert, entsprechend 12,7 ml/min.

Teilchengrößenbereich (μm)	Mittlerer Durchmesser (μm)	Standardabweichung	
		(μm)	(%)
598 - 1503	1010	37,6	3,7

Im Teilchenbereich von 900 - 1100 μm betrug laut Messung die Ausbeute 98 %. Ein Teilchen wiegt 0,53 mg und enthält 53 μg

Wirkstoff. Die Teilchen hatten gute Kugelform und glatte Oberflächen.

Beispiel 3

In einem wachsartigen Gemisch höherer Alkohole mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C als Trägersubstanz wurden bei 80°C 10 Gew.% feingemahlendes und auf kleiner als 63 μm abgesiebttes Phenylpropanolaminhydrochlorid als Wirkstoffpulver suspendiert. Diese Schmelzsuspension wurde, wie im Beispiel 1 beschrieben, bei 80°C zu sphärischen Teilchen verarbeitet, wobei die Viskosität bei etwa 10 cP lag. Der Durchfluss durch eine Düse vom Durchmesser 250 μm betrug bei einer Frequenz von 800 Hz 4 ml/min, wobei jede Minute 48000 Teilchen vom Durchmesser 540 μm erzeugt wurden. Von 51 g hergestellten kugelförmigen Teilchen wurden 2584 Stück ausgemessen mit dem Ergebnis, dass im Bereich 501 bis 600 μm 89,8 % aller Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von 528 μm bei einer Standardabweichung von 2,4 % lagen. Die Siebanalyse ergab für die Siebfraktion 500 bis 595 μm eine Ausbeute von 82,5 Gew.%. Die Teilchen waren sphärisch und hatten eine glatte Oberfläche. Die Messung der Teilchendichte ergab 0,95 g/cm³, woraus sich für die Kügelchen mit 528 μm Durchmesser ein Gewicht von 73 μg errechnet, entsprechend rund 7 μg Wirkstoff je Teilchen.

Beispiel 4

In einem Hartfett mit dem Schmelzpunkt 30°C als Trägersubstanz wurden bei 60°C 10 Gew.% feingemahlendes und kleiner als 63 μm abgesiebttes Phenylpropanolaminhydrochlorid als Wirkstoffpulver dispergiert. Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde diese Schmelzsuspension unter Rühren mit einem Schneckenrührer bei 70°C zu

sphärischen Teilchen verarbeitet. Die relativ hohe Temperatur von 70°C wurde gewählt, um die Viskosität auf den für die Tropfenbildung günstigen Bereich unterhalb 50 cP abzusenken und einzustellen, weil der Zusatz von 10 Gew.% Feststoff die Viskosität der Schmelze beispielsweise bei 60°C von 18 auf 54 cP verhältnismässig stark erhöhte.

Der Durchfluss durch eine 250- μm -Düse betrug 4,9 ml/min und bei 800 Hz Frequenz wurden 48000 Tropfen pro Minute erzeugt, die durch eine Luftstrahldüse in Fallrichtung beschleunigt wurden. Die Tropfen erstarrten in einem auf -15°C gekühlten Rohr von 4 m Länge, in dem ein schwacher Luftgegenstrom herrschte, und wurden in einer Tiefkühltruhe gesammelt. Bei Temperaturen unterhalb $+10^{\circ}\text{C}$ waren die Kügelchen rieselfähig und klebten nicht zusammen, ihre Oberfläche war glatt und glänzend.

Von 129 g hergestellten Teilchen wurde eine Probe von 3751 Stück vermessen, von denen 91,7 % in dem Korngrössenbereich 500 - 630 μm lagen, der mittlere Durchmesser betrug 577 μm und die Standardabweichung 3,1 %. Bei einem Teilchengewicht von 0,102 mg ergibt sich der Wirkstoffgehalt zu 10 μg .

Beispiel 5

Ein Wachs mit dem Schmelzpunkt $76 - 82^{\circ}\text{C}$ (Paraffinwachs) wurde, wie in Beispiel 1 beschrieben, bei 145°C durch eine beheizte Düse vom Durchmesser 250 μm gedrückt. Unter der Einwirkung eines elektromagnetischen Schwingensystems bildete der ausfliessende Strahl bei 800 Hz Frequenz 48000 diskrete Tropfen pro Minute. Der Strahl unterhalb der Düse war von einem zylindrischen Heizmantel von 4 cm Durchmesser und 15 cm Länge umgeben, der auf 145°C erhitzt wurde. Die Tropfen wurden anschliessend in einer Luftstrahldüse, die sich 18 cm unterhalb der Düsenöffnung befand, in Fallrichtung beschleunigt.

und nach einer Fallstrecke von 3 m Länge bei Raumtemperatur in einem Behälter als feste Kügelchen gesammelt. Die ringförmige Luftstrahldüse mit einem Ringdurchmesser von 10 mm und einer Spaltweite von 0,1 mm erzeugte einen Luftstrahl von 3 l/min in vertikaler Richtung, wodurch eine gleichmässige Beschleunigung der Teilchen erreicht wurde. Darauf ist es zurückzuführen, dass nur 1,4 % Überkorn durch Zusammenschmelzen von Tropfen während des Fallens entstanden. Von 67 g wurden 4093 Teilchen vermessen.

Der mittlere Durchmesser aller gemessenen Teilchen betrug $525 \mu\text{m}$, die Standardabweichung $18,3 \mu\text{m}$. Bei einer Dichte von $1,01 \text{ g/cm}^3$ ergibt sich eine Teilchenmasse von 0,769 mg, der Durchsatz betrug 220 g Wachskügelchen pro Stunde mit einer Ausbeute von 98,6 % im Korngrössenbereich 480 - 570 μm .

Frankfurt/Main, 23.5.1977

Dr.Br.-B1

809851/0162